Ueber

Carcinoma mammæ mit Riesenzellen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer hohen medizinischen Facultät der Universität Bern vorgelegt

von

Barbara Farmakowsky

aus **Kasan**.

Auf den Antrag des Herrn Prof. *Langhans* von der Facultät zum Druck genehmigt.

Bern, 24. Juli 1889.

Der Decan: R. Demme.

Bern.

Buchdruckerei Suter & Lierow.

1890.

Die folgende Arbeit enthält die Resultate der Untersuchung eines Brustdrüsen-Tumors von seltener Zusammensetzung: eines Tumors mit epithelialen Elementen von einer Anordnung, dass man auf den ersten Blick an Adenom denken müsste, allein die weitere Beobachtung führte zu der Diagnose eines Carcinoms und zwar eines Cylinderzellenkrebses. Darin liegt zunächst nichts Besonderes, denn Mammakrebse, welche entweder ganz oder zum Theil das Bild dieser Krebsform darbieten, sind nicht ganz selten. Das Eigenthümliche aber lag in dem Vorhandensein von Riesenzellen. Riesenzellen sind in epithelialen Tumoren gerade nicht sehr häufig. Krauss (Virchow's Archiv 35, 249) hat 1884 das vorhandene Material zusammengestellt und durch neue Beobachtungen bereichert. Er hat namentlich darauf hingewiesen, dass in Epitheliomen, d. h. der Haut, Lippe, des Uterus u. s. w. vielkernige Riesenzellen nicht ganz selten sind; allein diese Riesenzellen sind epithelialer Natur und bilden Bestandtheile der Krebszellnester. Im vorliegenden Falle aber gehören sie dem Stroma an, und wenn sie auch in den Lumina der hohlen Krebszellnester vorkommen, so müssen sie doch als von aussen eingewandert angesehen werden. Ich finde in der Literatur keinen gleichen Fall. Von einem drüsigen Organ finde ich nur einen Tumor beschrieben, in dem ebenfalls die Riesenzellen einen durch Zahl hervortretenden Bestandtheil des Gewebes bildeten, ein Riesenzell-Sarcom des Hodens. Ich habe die Beobachtung unten mitgetheilt.

Wenn ich auch über die Bedingungen, welche die Bildung der Riesenzellen veranlassten, nichts aussagen kann, so dürfte immerhin die genaue Beschreibung eines solchen seltenen Falls von Interesse sein.

Der Tumor wurde im Dezember 1884 von Herrn Professor Kocher operirt. Es ist mir nicht gelungen, die Krankengeschichte zu finden, und daher komme ich gerade zur Beschreibung der Geschwulst.

Die Geschwulst ist kugelig und ziemlich abgeplattet; ihre beiden grösseren Durchmesser betragen 4—5 cm, der kleinere nur 2,5 cm. Sie ist deutlich abgekapselt; die concentrisch geschichtete, an Gefässen ziemlich reiche, bindegewebige Kapsel erreicht eine Dicke von 2 mm. Die Geschwulst selbst zeigt makroskopisch keinen lobulären Bau; sie scheint vielmehr einem einzigen, stark vergrösserten Drüsenlobulus zu entsprechen; ihr Gewebe in frischem Zustande war von ziemlich fester Consistenz und hatte eine auffallend braune und braungelbe Farbe; sie glich in dieser Beziehung in vollem Masse einer gewöhnlichen Epulis. Die mikroskopische Untersuchung des frischen Objektes ergab sofort die Anwesenheit von zahlreichen Riesenzellen, welche in Hinsicht der Form und Anordnung der Kerne vollständig denen der gewöhnlichen Epulis glichen; aber ausserdem schienen noch Drüsenbläschen vorhanden zu sein. Es lag also eine sehr seltene Combination von einem Adenom, oder vielleicht Carcinom, vor mit den Elementen des Sarcoms, den Riesenzellen. Die Geschwulst wurde zur genauern Untersuchung in reinem Alkohol, ein kleines Stück in Osmiumsäure gehärtet. Die weitere Untersuchung erfolgte an Schnitten, die, nach Einbettung in Celloidin, mit dem grossen Thoma'schen Mikrotom angefertigt wurden; zur Färbung wurde Boraxcarmin und Hämatoxylin angewendet, mit dem letzteren zugleich Eosin zur Grundfärbung.

Betrachtet man den Tumor bei schwacher Vergrösserung mit dem einfachen Mikroskop, so erhält man den Eindruck einer Drüsengeschwulst, deren zahlreiche, sehr dicht stehende Hohlräume von dünnem Epithel ausgekleidet sind. Das Stroma erscheint ziemlich spärlich; seine Balken sind schmal, nur hie und da erreichen sie die gleichen Breiten, wie die Drüsenräume; die letztern nehmen also den grössern Theil des Schnitts in Anspruch, und so erscheint der letztere fein porös. Die Poren sind allerdings klein, für das blosse Auge hier und da nur als feine Oeffnungen sichtbar; die meisten sind zu klein, um so gesehen zu werden; ihre Form wird daher nur unter stärkerer Vergrösserung sichtbar. Die grössten haben einen Durchmesser von 0,3 mm, die kleinsten erinnern an die Lieberkühn'schen Drüsen des Darms; hier und da sind noch kleinere, in denen sogar bei hundertfacher Vergrösserung das Lumen nicht deutlich sichtbar ist und sie daher als solide Zellenhaufen erscheinen. Die Grösse der Drüsenräume wechselt also in

hohem Masse, mehr als es sonst bei dem Adenom der Brustdrüse der Fall ist; eben so sehr wechselt auch die Form. Die kleinsten sind, wie aus der Vergleichung mit den Lieberkühn'schen Drüsen hervorgeht, wenigstens zum Theil rund; die von länglicher Gestalt sind gradlinig oder gebogen; wahrscheinlich sind es die gleichen Bildungen, von denen die runden die Querschnitte vorstellen. Je grösser die Hohlräume sind, um so unregelmässiger ihre Form, die grossen ausserordentlich mannigfaltig, die kleinen Hohlräume eigentlich rund oder annähernd rund. Obgleich die Conturen immer gebogen verlaufen und fast niemals in geraden Winkeln zusammenstossen, so sind doch manche oval, aber mit mannigfaltigen grössern und kleinern Vorbuchtungen und Einbiegungen; andere sind nierenförmig, hufeisenförmig, keilförmig; hier und da sind vereinzelte, deren Breite-Dimensionen an verschiedenen Stellen sehr wechseln; weite, grössere Lumina sind durch ganz schmale, kürzere oder längere Kanäle verbunden. Es ist unmöglich, alle diese Formen zu schildern; sie haben auch keine Aehnlichkeit mit normalen Gebilden, man kann sie nicht gut mit den Lymphgefässen vergleichen, dazu liegen sie zu dicht, und ihre Gestalt ist viel zu unregelmässig. Am meisten erinnert das Bild an den Krebs, in welchem eine gleiche Verschiedenheit in Form und Grösse der Zellnester vorkommen kann und auch meist wirklich vorkommt. Allein auch hievon unterscheidet sich unser Tumor schon bei hundertfacher Vergrösserung durch ausserordentlich wechselndes Aussehen des Epithelbelags; an vielen Stellen ist er hohem Cylinder-Epithel gleich, an anderen ist er zu einem schmalen Saum reduzirt und scheint wieder an andern geschichtet zu sein, und ferner dadurch, dass der Belag an vielen Stellen, besonders in grossen Drüsenräumen, unterbrochen ist; an manchen fehlt er sogar an ganzen Seiten, selbst an der grössern Hälfte des Umfangs, so dass hier die homogene, das Lumen ausfüllende Masse direkt bis an das Stroma reicht. Drittens befinden sich in den Balken des Stromas noch Riesenzellen mit central gelegenen Kernen; also den Riesenzellen des Sarcoms gleich, und nicht bloss hier, sondern auch dicht unter dem Epithel, dasselbe emporhebend, und wo das Epithel an der Wand der Hohlräume fehlt, auch frei in letzteren.

Das Epithel bietet viel grössere Verschiedenheiten dar, als an den gewöhnlichen Adenomen der Mamma; während sonst die Drüsenbläschen von einem einschichtigen Epithel ausgekleidet sind,

dessen einzelne Elemente in Form und Grösse nur geringe Variationen darbieten, finden wir hier selbst bei einer einzigen Zelllage grosse Verschiedenheit in Form und Grösse. Im Ganzen sind die Zellen von geringen Volumen; sind sie niedrig, so stellen sie kubische oder leicht abgeplattete Zellen vor, deren nach dem Stroma und dem Lumen hinsehende Flächen regelmässig geformt sind; die Seitenflächen dagegen verlaufen in allen möglichen Richtungen zum Stroma, nicht bloss senkrecht. Dadurch erhalten die dicht neben einander gelegenen Zellen alle möglichen Formen; neben kubischen finden sich rhombische oder solche, die ein ganz unregelmässiges Viereck bilden, oder auch ein Dreieck, oder eine Pyramide, deren Basis bald an das Lumen, bald an das Stroma angrenzt. Der kleine Zellkörper wird zum grössten Theil von dem Kerne eingenommen. In anderen Stellen findet man Cylinderepithel, ganz evident nur eine Schicht; denn die Grenzlinien, die vom Lumen bis zum Stroma reichen, sind vollständig deutlich. Es hat eine Dicke von 0,019—0,014 mm; aber durch die Lage der Kerne entsteht schon eine gewisse Unregelmässigkeit des Bildes, welche, wenn die Grenzen der einzelnen Zellen nicht so deutlich wären, Zweifel an der Einschichtigkeit aufkommen lassen könnte.

Die Kerne liegen nämlich niemals in gleichen Höhen, sondern bald an der Basis, bald an dem freien Ende, oder an einer beliebigen Stelle in der Mitte. Dabei hat die Zelle nicht immer die gleiche Breite; der kernhaltige Theil ist am breitesten, die andern Partien sind in der Regel schmäler und laufen gegen das Ende hin in eine feine Spitze aus. Liegt der Kern in der Mitte, so hat die Zelle also annähernd eine Spindelform; liegt er an einem Ende, so ist dasselbe breit und es scheint manchmal mit einer Fussplatte unter oder über die benachbarten Zellen zu reichen. Die Form des Kerns entspricht dann derjenigen dieses Zellendes; er ist deshalb eckig, mit einer breiten Fläche versehen, die der Zellbasis entspricht, nach dem andern Ende hin zugespitzt. Wie man sieht, entsteht hierdurch ein Bild, welches sehr wohl ein mehrschichtiges Epithel vortäuschen kann. Uebrigens findet sich das gleiche Verhalten auch an den obigen Stellen des niedrigen Epithels. Auch hier liegen die Kerne bald mehr nach dem Lumen hin, bald mehr an der Basis der Zellen. Auch hier haben die Kerne wechselnde Gestalt; neben runden können auch längliche, gebogene, zugespitzte oder solche von dreieckiger Gestalt vorkommen. Ferner findet

sich auch wirklich geschichtetes Epithel, welches sich in erster Linie durch seine Dicke auszeichnet. An manchen dieser Stellen sind die obersten Zellen cylindrisch; unter den cylindrischen Zellen aber kommen mehrere Lagen kleiner polymorpher Zellen, welche im Ganzen von kompakter Gestalt sind, deren Flächen aber in allen möglichen Winkeln zusammenstossen können, und wieder in andern Stellen besteht das geschichtete Epithel nur aus solchen kleinen polymorphen Elementen.

Es ist nicht nöthig, alles dies im Einzelnen zu schildern, und nur noch einen Befund will ich hervorheben. In dem einfach cylindrischen Epithel und zwar besonders an Stellen, wo dasselbe dick ist, also aus hohen, aber schmalen Zellen besteht, findet sich manchmal eine eigenthümliche Anordnung, den Zwiebelschalen oder Knospenblättern ähnlich, der Art, dass eine Gruppe von 10—12 Zellen und mehr gebogen verlaufen und alle in dem Sinne, dass sie einen centralen, rundlichen Hohlraum umgeben, wenigstens von den Seiten, während derselbe nach dem Stroma und dem Lumen hin etwas offen zu sein scheint. Es ist nicht immer leicht, über den Inhalt dieses Hohlraums in's Klare zu kommen; denn derselbe ist sehr blass gezeichnet, und wenn nur Eine Zelllage denselben von oben oder unten zudeckt, kaum zu sehen. An sehr dünnen Schnitten von 0,003 ^{m} Dicke, oder selbst feiner, die nach Einschmelzung in Paraffin angelegt wurden, sieht man häufig eine grosse und runde Zelle mit ganz blassem, hellem Protoplasmakörper und ebenfalls blassem, rundem, grossem Kern in demselben liegen. Es kann nur fraglich sein, ob dieser Inhalt constant ist. Eigenthümlich ist ferner, dass, während sonst die Zellen mit ihren Seitenflächen dicht an einander liegen, sie hier durch schmale Spalten von einander getrennt sind und zwar vom Stroma bis dicht an das freie Ende. An letzterem selbst aber stehen sie mit einander in Zusammenhang. Diese Epithelien kleiden nun die Hohlräume aus und zwar der Art, dass das ungeschichtete Epithel und namentlich das von cylindrischer Form viele Hohlräume ausschliesslich auskleidet. In anderen findet sich neben dem einschichtigen noch mehrschichtiges Epithel, in Form von kleinen warzenförmigen Einschaltungen und Verdickungen, oder auch den grössern Theil der Oberfläche bedeckend. In andern befindet sich nur mehrschichtiges; indess ist dies seltener.

Sehr häufig gehen da, wo mehrschichtiges Epithel sich findet, Balken desselben direkt durch den länglichen Hohlraum hindurch, der, wenn die Zellgrenzen nicht deutlich sind, aus einem feinkörnigen Protoplasma und 2—4 Reihen von Kernen zu bestehen scheint. Meist sind dies vollständige Septa, in welche jedoch das Stroma keine Fortsätze schickt; zum Theil enden sie frei im Lumen, ohne die gegenüberliegende Seite zu erreichen.

Wie man sieht, handelt es sich um eine Geschwulst, deren Zusammensetzung, so weit wie wir sie bisher besprochen haben, sich sowohl von derjenigen des Adenoms der Mamma, wie der der gewöhnlichen Carcinome unterscheidet. Die Adenome haben eine einfache Lage von Cylinderzellen, deren Grösse wohl in den einzelnen Tumoren wechselt, aber doch nur in engen Grenzen. Die Drüsenbläschen sind von regelmässiger Gestalt, stellen die letzten, blinddarmförmigen Verästelungen der Ausführungsgänge dar und liegen in gleichmässigen, meist ziemlich grossen Abständen.

Hier dagegen sind die scheinbaren Drüsenbläschen im Ganzen ziemlich dicht gestellt, sind in Form und Grösse sehr unregelmässig gestaltet. Dabei ist ihr Epithel sehr wechselnd; neben kubischen, etwas abgeplatteten Zellen findet man cylindrische in einfacher Lage, oder unter den cylindrischen liegen kleine polyedrische Zellen in mehrfachen Schichten, oder überhaupt nur solche kleine polymorphe Elemente ebenfalls mehrfach geschichtet. Und diese verschiedenen Epithelformen kommen in einem und demselben Hohlraum neben einander vor. Diese Eigenschaften, welche unsern Tumor von dem Adenom unterscheiden, würden bei einem Carcinom weniger auffallend sein. Und obgleich der erste Blick auf die Geschwulst, sowie ihre rundliche abgekapselte Form den Gedanken an ein Adenom nahe legt, so muss man doch die Möglichkeit eines Krebses in Erwägung ziehen. In erster Linie richtet sich daher unser Augenmerk auf die Membrana propria. Ist dieselbe vorhanden, so ist Krebs ausgeschlossen; die Diagnose «Adenom» ist damit gesichert. Fehlt sie, so wird Krebs wenigstens wahrscheinlich, wenn auch die Möglichkeit eines Adenoms noch vorbehalten werden muss.

Das richtet zunächst unsern Blick auf das Stroma. Dasselbe ist nur an wenigen, mehr central gelegenen Stellen etwas stärker entwickelt, bildet hier etwas mächtigere Felder, die etwa den Raum von 5—10 Bläschen einnehmen und nach allen Seiten hin aus-

strahlen. An allen andern Stellen bildet es Balken, die im Einzelnen in Gestalt und Breite ebenso wechseln, wie die Drüsenräume und durchschnittlich etwa die gleiche Breite, das gleiche Volumen haben, eher etwas schmäler sind. Das Stroma besteht aus deutlichem fibrillärem Bindegewebe, dessen Fasern in nächster Nähe der Hohlräume, dessen Conturen parallel laufen, zeigt in ziemlich weiten Abständen lange, ovale, fast stäbchenförmige Kerne; sie gehören Spindelzellen an, deren glänzendes Protoplasma auch sehr deutlich von der Intercellularsubstanz sich abhebt. Ausserdem finden sich noch einkernige Lymphkörperchen zerstreut, aber im Ganzen nur in geringer Zahl. Nirgends ist es zellreich, nirgends verdient es die Bezeichnung eines sarcomatösen Gewebes.

Auf Gefässe und Riesenzellen komme ich später ausführlicher zu sprechen.

Was nun die Existenz einer Membrana propria anbelangt, so wissen wir aus den Untersuchungen von Langhans (Virch. Arch. Bd. 58), dass in den Brustdrüsenadenomen constant eine solche sich findet; sie besteht nach ihm aus einer dicken, homogenen Membran, meist erheblich dicker, als im normalen Zustande, so dass sie auf Durchschnitten wie ein glänzender Saum unter dem Epithel sich ausnimmt. Zur Erleichterung des Nachweises dient ferner die Anwesenheit von Zellen auf ihrer Innenfläche, welche entweder die Form von Sternzellen haben, die durch ihre Ausläufer ein Netz bilden, oder die Form von langen, schmalen Spindelzellen, welche dicht neben einander gelegen die homogene Membran nach innen zu austapeziren. Die bedeutenden Längen- und Dickendimensionen dieser Zellen erleichtern ihren Nachweis; denn ihre Durchschnitte sind unter den cylindrischen Epithelien leicht als kleine, oft kernhaltige Höcker der homogenen Membran zu sehen.

An den Schnitten ist nun ohne weitere Präparation in meinem Präparat nichts von einer homogenen Membran zu sehen. Das fibrilläre Stroma reicht bis an die Basis der Cylinder-Epithelien, und wenn die letzteren sich abgehoben haben, sieht man ebenfalls keine Andeutung einer solchen Membran mit glatter oder höckriger Innenfläche. Niemals sieht man auch Kerne der Innenfläche des Stromas aufliegen. Besonders evident ist dann das Fehlen der Membrana propria da, wo Riesenzellen zwischen Epithel und Stroma sich eingeschoben haben. Hier liegt nur die Riesenzelle zwischen beiden, und weder unter noch über ihr ist eine Membrana propria

sichtbar. Ich habe ferner von vielen Hohlräumen unter dem ein fachen Mikroskop das Epithel mit der Nadel abgehoben, um so die Oberfläche des Stromas in grösserer Ausdehnung von der Fläche zur Aussicht zu erhalten. So müsste man am besten die von Langhans beschriebenen Stern- und Spindelzellen sehen. Aber voll ständig unergeblich. Niemals erhielt ich eine Zeichnung, die darau hindeutete. Ich bin daher zu dem Resultate gekommen, dass an den drüsenähnlichen Hohlräumen eine Membrana propria nich vorhanden ist. Nach den Resultaten von Langhans könnte man darnach Adenom ausschliessen; indessen ist Vorsicht in der Schluss folgerung geboten. Die Möglichkeit eines Adenoms ist doch noch nicht mit aller Bestimmtheit auszuschliessen.

Ich komme zu den Riesenzellen. Ich finde in der Literatur nur eine ähnliche Beobachtung, welche eine Drüse betrifft, die ich gleich hier anführe, um mich in meiner Beschreibung darau beziehen zu können. Sie betrifft einen « Cancer hematode » de Hodens, der von Malassez und Monod (Arch. d. phys. 1878, 377 untersucht wurde. Er hatte reichliche Metastasen in den retro peritonealen Lymphdrüsen, in Leber, Milz, Nieren, Lungen ver anlasst. Beim Zerzupfen oder Abstreifen erhielt man sarkomatös Elemente und grosse Protoplasmamassen, mit vielen Kernen, von den bizarrsten Formen, zusammenhängend, kurz ein Netz mit seh unregelmässigen Balken und Maschen bildend. Bald sind sie meh bandförmig mit rundem Querschnitt und längsgestellten ovalen Kernen, bald kürzer und dicker, mit unregelmässig gestellten Kernen. Ihre Oberfläche ist glatt oder mit sehr feinen und kurzen Fortsätzen versehen, die mit andern Fortsätzen zusammenhängen können. Auf Schnitten tritt der Zusammenhang dieser Massen nicht deutlich hervor, ausserdem aber konnten die Untersucher an solchen noch Vacuolen nachweisen, die rothe und manchmal einig farblose Blutkörperchen enthielten. Mit Rücksicht auf diese letzter Erscheinung halten sie diese Massen für regel- und ordnungswidrig Gefässanlagen.

Was nun meinen Tumor anbelangt, so erinnerte schon di frische Schnittfläche desselben durch ihre braune, braunrothe Farb an Epulis. Diese Aehnlichkeit wurde noch gesteigert durch di Riesenzellen. Dieselben gleichen vollständig den Riesenzellen de Epulis, sowohl in der centralen Lagerung der bläschenförmige Kerne, welche einen bald schmälern, bald breitern peripheren Saum

›n Protoplasma frei lassen, wie namentlich in ihrer Gestalt. Die tztere ist nämlich ausserordentlich wechselnd. Manche sind kuglig ler oval, oder in die Länge gestreckt, geradezu bandförmig, oder lbst verästelt, so dass man den Eindruck erhält, dass viele dieser heinbar gesonderten Elemente nur Abschnitte eines kernreichen ·otoplasma's sind, welches in grossen, verästelten und netzförmig ›rbundenen Zügen durch die Geschwulst sich hindurchzieht. Vollländige Sicherheit über diesen Punkt zu erhalten, war mir nicht öglich, wenigstens nicht in der Weise, wie den französischen ›rschern. Mir stand nur das erhärtete Präparat zur Verfügung ıd es war versäumt worden, im frischen Zustande Zupfpräparate ›rzustellen. Ich habe dann noch möglichst dicke Schnitte geacht, in der Hoffnung zu sehen, wie einige der Riesenzellen in ›n tiefern Schichten des Schnittes sich in Form von Bändern nziehen und unter einander in Verbindung treten; indess nicht it dem gewünschten Erfolg. Die Riesenzellen unterscheiden sich ı solchen in Grösse und Form nicht wesentlich von denen, die an an Schnitten von 0,01 mm Dicke sieht; bandartige Formen eten weder häufiger auf, noch sind sie von grösserer Länge. uch unterscheiden sich die Riesenzellen meines Falls von den ›n Malassez und Monod beschriebenen durch ihre im Ganzen ıehr glatte Oberfläche. So viele feine und kurze Zacken und ortsätze, wie jene, die sie abbilden, habe ich nicht gesehen. Ohne so vollständig bestimmt mich aussprechen zu können, möchte ich es ›ch hier für wahrscheinlich halten, dass die Riesenzellen nur an enigen Stellen in netzförmiger Anordnung sich finden. Die meisten :heinen mir isolirt zu sein. Dies tritt mit aller Deutlichkeit an nen hervor, die sich in dem Lumen der drüsenähnlichen Hohlıume finden. Doch bevor ich auf diese eintrete, habe ich noch ber die Lagerung im Stroma einiges zu bemerken.

Eine Beziehung zu den Blutgefässen konnte ich nicht erkennen. ie liegen bald in der Mitte der Balken, bald mehr an ihrer Oberäche, in etwas wechselnder Zahl an den einzelnen Partien des umors, doch im ganzen zerstreut und selten zu 4, 6 dicht neben nander in einer Gruppe zusammen und es ist auch kein Theil ei von ihnen. Besonders bemerkenswerth ist es, dass viele von nen direkt an der Oberfläche der Balken liegen, gerade unter ›m Epithel; diese sind mit Vorliebe bandförmig und ziehen sich anchmal in grösserer Längenausdehnung hin, um ein Feld etwa

an der Hälfte oder einem Drittel seines Umfanges ganz zu umgebe Sie wenden dem Epithel eine glatte Fläche zu, die entweder der gleichen Flucht mit der übrigen Grenzlinie des Stromas lie oder die Riesenzelle tritt über die eingebuchtete oder auch völl glatt unter ihr weglaufende Fläche des Stromas vor, so dass d Epithel in das Lumen hinein vorspringt und in Form eines Höck über sie wegläuft. Dann finden sich aber auch die gleichen Riese zellen in den drüsenähnlichen Lumina. Kleine Lumina sind ga von ihnen ausgefüllt; in grössern liegen sie bald in der Mitte od mehr dem Epithel genähert. Diese Zellen stellen, wie man weg ihrer isolirten, freien Lage leicht erkennen kann, vorwiegend run compacte Formen dar, nicht in die Länge gezogene, bandförmig In der Lagerung der Kerne bieten sie nichts Besonderes dar; d Kerne liegen central, meist ziemlich sparsam, in grossen Abstände Wie kommen diese Zellen in die Hohlräume hinein; sind es u gewandelte desquamirte Epithelien oder stammen sie aus de Stroma und sind eingewandert? Die letzte Idee liegt nämlich a nächsten und es lässt sich auch für sie anführen, dass man v Desquamation von Epithelien nichts sieht, ferner die direkt su epitheliale Lage vieler Riesenzellen, namentlich jener, welche d Epithel weit in das Lumen vorbuchten. Es ist nicht schwer, si vorzustellen, dass diese zwischen den Epithelzellen sich durc drängen und so in das Lumen zu liegen kommen. Aber dies nicht einmal nothwendig. An sehr vielen Hohlräumen ist nämli der Epithelsaum kein continuirlicher, sondern er erleidet Unte brechungen; an manchen fehlt er an einem nur kleinen Theil d Umfanges; aber es kann dieser bis zu der Hälfte desselben steige so fehlt er z. B. an länglichen Räumen an der ganzen einen Lan seite. Und an solchen Unterbrechungsstellen finden sich dann au Riesenzellen, bald flach der Oberfläche des Stromas anliegend, ba stark in das Lumen vortretend, also ganz in der gleichen Weis wie an den mit Epithel versehenen Theilen der Wand. Neb diesen Riesenzellen finden sich in den Lumina auch noch ande Zellen mit einer geringern Zahl von Kernen. Sie sind auch no ziemlich gross, scharf conturirt, wie mit Membran versehen, zu Theil haben sie nur einen Kern in dem reichlichen Protoplasm und sind von runder Gestalt. So gleichen sie mit ihrem bläsche förmigen Kern etwa den desquamirten und gequollenen Lunge alveolarepithelien, andere haben 2 bis 4 Kerne und bilden ein

mäligen Uebergang zu den eigentlichen Riesenzellen. Die ein-rnigen haben sehr häufig eine Vacuole, die sehr gross sein kann, dass die Zellen ein siegelringähnliches Aussehen annehmen nnen. Auch diese Zellen scheinen nicht von cylindrischen ithelien zu stammen, wenigstens fehlen alle Uebergangsformen ch diesen; man sieht auch niemals eine cylindrische Zelle von r Wand losgelöst, locker im Lumen liegen. Bei genauerer trachtung findet man übrigens auch diese Zellen im Stroma, nn auch nicht in sehr grosser Zahl, wie man es eigentlich er-rten sollte. Sie sind also auch von hier aus eingewandert und ndeln sich vielleicht noch innerhalb der Lumina in Riesenzellen ı. Mehrkernige Lymphkörper, welche an wenigen Stellen in ringer Zahl sowohl im Stroma, wie auch in den Lumina vor-nmen, dürften für diese Frage nicht in Betracht kommen.

Fassen wir noch einmal Alles zusammen, was für die Diagnose n Wichtigkeit ist, so haben wir folgende Momente, die sich für ebs verwerthen lassen:

1. die unregelmässige Gestalt der scheinbar drüsigen Gebilde,
2. das Fehlen einer Membrana propria,
3. das sehr wechselnde Verhalten des Epithels.

Das Letztere ist allerdings einigermassen massgebend nur für ustdrüsentumoren, wenigstens finden wir in den Adenomen dieser rüse fast immer nur ein einschichtiges, überall gleichmässig bautes Epithel. Für Adenom dagegen lässt sich eigentlich nur führen der erste Eindruck, den man von dessen mikroskopischen ld erhält, das Vorhandensein von weiten Lumina in den epithelialen llsträngen. Man ersieht hieraus, dass die grössere Wahrschein-hkeit für die Diagnose « Carcinom » spricht. Man denke sich n statt der drüsenähnlichen Hohlräume solide Zollstränge von ithelialem Charakter, es würde Niemand schon auf den ersten ick zweifeln, dass Krebs vorliegt. Die epithelialen Zellmassen ürden dann in Form und Lagerung vollständig den Krebszell-stern entsprechen. Aber eine Schwierigkeit ist noch dagegen zuführen: die capsuläre Form des Tumors. Man glaubt nur ein rüsenläppchen vor sich zu haben, in stark vergrössertem Zustande. dess ändert sich diese Angelegenheit ebenfalls etwas bei genauerem usehen. Es findet sich nämlich an einer Stelle der Oberfläche n schmales, längliches Feld von dem übrigen Gewebe des Tumors

durch einen breiten Streifen von Bindegewebe getrennt, der nicl anderes als eine Fortsetzung der Kapsel des andern Theiles da stellt; und dieses Feld enthält auch epitheliale Zellstränge, c aber meist solide sind und ohne Weiteres als Krebszellsträn imponiren.

Der Tumor hat also hier schon die Grenze eines Lobul überschritten, ein Zeichen der Malignität, des krebsigen Charakte Die Zellstränge sind hier von gleichmässigeren und geringer Dimensionen; in der Breite messen sie durchschnittlich 0,15 m manche sind rund, andere länglich, gebogen, verästelt, also au sehr mannigfach gestaltet. An den Enden des Feldes liegen in weiten Abständen, es erinnert dies an Skirrhus. In der Mi sind sie dichter gestellt, die Septa selbst auf ganz schmale Balk reduzirt. Nur wenige haben ein centrales Lumen, das aber weg seiner geringen Weite nur bei starker Vergrösserung zu sehen i Die einzelnen Zellen sind ziemlich klein; die peripheren hie u da cylindrisch, sonst polyedrisch; sie gleichen also den bisl beschriebenen Epithelien, besonders an den Stellen, wo letzt geschichtet sind. An dieser Stelle sind denn auch schon Ries zellen, die aber im Ganzen durch geringere Grösse sich auszeichn Die grössten derselben haben nur 20—30 Kerne und eine gro Zahl nur 10—20, und von hier gibt es alle Uebergänge zu e kernigen Zellen. Alle diese Elemente sind ausgezeichnet du sehr reichliches, feinkörniges Protoplasma und besonders dadur dass letzteres bei Unterfärbung mit Eosin sich besonders lebh roth färbt. So fallen schon bei schwacher Vergrösserung di ein- und vielkernigen Zellen als rothe Flecken und Klumpen so leicht in die Augen. Ihre Lagerung ist insofern anders wie den grossen Elementen, als sie weniger in der Mitte der Stron Balken liegen, dagegen mit Vorliebe dicht an den Zellnest zwischen ihnen und dem Stroma.

Wir können also den Tumor unbedenklich als Carcinom zeichnen. Das Besondere desselben liegt in der Anwesenheit Riesenzellen. Wie sollen wir uns denselben erklären? Du welche Bedingungen sind sie entstanden?

Mit den Gefässen hängen sie nicht zusammen, wenigst konnte ich keinen solchen Zusammenhang konstatiren, wie französischen Forscher. Das Eindringen der Riesenzellen in epithelialen Zellnester spricht schon dagegen. Doch wurde

einem Falle die Untersuchung dadurch erschwert, dass die Blutefässe nicht sehr leicht zu erkennen sind. In manchen breiten troma-Balken findet man keine, weder solche mit Lumen noch ndeutungen von collabirten Gefässen. An anderen Stellen und amentlich gerade nach dem Randfelde hin mit deutlich krebsigem au sieht man dagegen sehr zahlreiche weite Gefässe, aber nur it endothelialer Wand. Sie liegen dicht, kaum um die eigene reite von einander entfernt. Die benachbarten Partien des Tumors eichnen sich dann durch bedeutenden Blutgehalt aus. Sie sind leichmässig mit rothen Blutkörpern durchsetzt, sowohl die Stromaalken, wie die Lumina der Krebszellstränge.

Die Stromabalken können dabei vollständig in einzelne Fasern ufgelöst sein, welche durch 3 bis 6 Reihen von Blutkörpern von nander getrennt, parallel dem Verlauf der Balken dahin ziehen, ellenweise unter spitzigem Winkel sich vereinigen. Von Blutapillaren sieht man dabei nur wenig, und diese wenigen haben n Lumen von gewöhnlicher Weite, oder sind sogar enger, comrimirt.

Die vorhandenen Zellen werden auch von den rothen Blutörpern allseitig umgeben, und natürlich trifft dies Schicksal auch ie vorhandenen Riesenzellen. Im Uebrigen sind diese Partien on den andern in Nichts unterschieden, auch die Riesenzellen eigen ganz die gleiche Grösse und Form.

Es liegen hier offenbar Extravasate vor, aber Extravasate von ischem Datum, denn die rothen Blutkörper sind ganz gut erhalten. igmentbildung fehlt, während an den andern Partien rostfarbenes nd gelbes Pigment in kleinen Gruppen sich recht reichlich findet. ehnliche Verhältnisse finden sich auch in der Epulis, sowohl die igmentbildung, wie die Blutergüsse, so auch in andern centralen nochensarkomen.

Es scheint mir nicht wahrscheinlich, dass diese Extravasate ei der Operation entstanden sind; denn sie finden sich nicht irekt an der Oberfläche, und nirgends sieht man auch Zeichen iechanischer Verletzung oder Zerstörung. Das Epithel ist nirgends on dem Stroma abgehoben, nirgends ein grosser Bluthеrd, an dessen eripherie sich mehr gleichmässige Infiltration anschlösse.

Der Bau dieser hämorrhagischen Stellen ist ein so regelmässiger, ass sich willkürlich die Idee aufdrängt, dies Blut sei noch der irculation zugänglich gewesen. Liegen hier ähnliche Verhältnisse

vor, wie nach den Angaben vieler im Knochenmark? Deuten auch die Riesenzellen auf Beziehungen zum Knochenmark hin? Das sind Fragen, die ich nicht beantworten kann.

* * *

Zum Schlusse erlaube ich mir, bei dieser Gelegenheit meinem hochgeehrten Lehrer, Herrn Professor Langhans, für die freundliche und bereitwillige Unterstützung bei vorliegender Arbeit meinen innigsten Dank auszusprechen.